

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

18.08.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 8月18日  
Date of Application:

REC'D 07 OCT 2004

出願番号 特願2003-294287  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2003-294287]

WIPO PCT

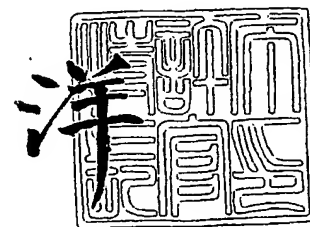
出願人 三協化学株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月24日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P045460  
【提出日】 平成15年 8月18日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県平塚市東八幡 5-2-3 三協化学株式会社合成化学研究所内  
【氏名】 桑原 博一  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県平塚市東八幡 5-2-3 三協化学株式会社合成化学研究所内  
【氏名】 園田 隆之  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県平塚市東八幡 5-2-3 三協化学株式会社合成化学研究所内  
【氏名】 齋藤 廣満  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県平塚市東八幡 5-2-3 三協化学株式会社合成化学研究所内  
【氏名】 新井 秀洋  
【特許出願人】  
【識別番号】 000175607  
【氏名又は名称】 三協化学株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100105647  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 小栗 昌平  
【電話番号】 03-5561-3990  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100105474  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 本多 弘徳  
【電話番号】 03-5561-3990  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100108589  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 市川 利光  
【電話番号】 03-5561-3990  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100115107  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 高松 猛  
【電話番号】 03-5561-3990  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100090343  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 栗宇 百合子  
【電話番号】 03-5561-3990

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 092740

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

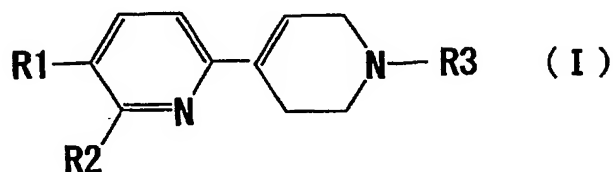
【包括委任状番号】 0308595

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

下記一般式 (I) で表される化合物およびその塩。

## 【化 5 0】



式 (I) 中、

R1 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヘテロ環残基、フッ素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わす。

R2 は水素原子、またはアルキル基を表す。

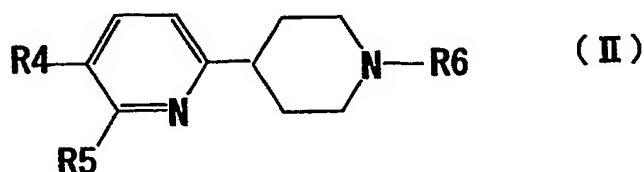
R1 と R2 とで連結して環構造を形成してもよい。

R3 は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。

## 【請求項 2】

下記一般式 (II) で表される化合物およびその塩。

## 【化 5 1】



式 (II) 中、

R4 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヘテロ環残基、フッ素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わす。

R5 は水素原子、またはアルキル基を表す。

R4 と R5 とで連結して環構造を形成してもよい。

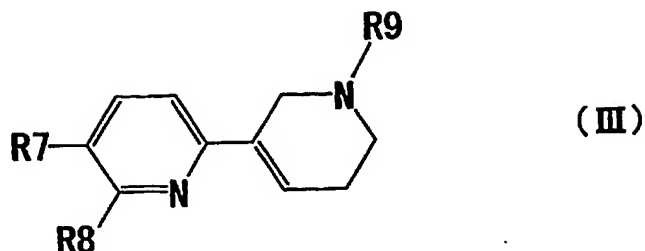
R6 は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表わす。

但し、R4 と R5 とで連結してベンゼン環を形成する場合、R6 はメチル基を表わさない。

## 【請求項 3】

下記一般式 (III) で表される化合物およびその塩。

## 【化52】



式 (III) 中、

R7 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環残基を表わす。

R8 は水素原子、またはアルキル基を表す。

R7 と R8 とで連結して環構造を形成してもよい。

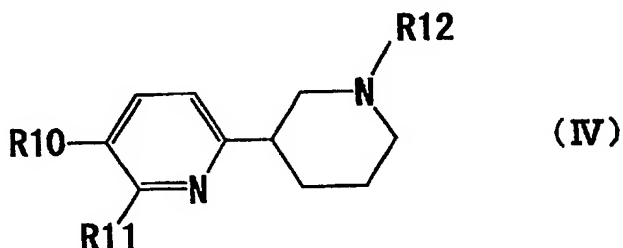
R9 は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。

但し、R7 が塩素原子且つ R8 が水素原子の場合、R9 はスルホニル基を表さない。

## 【請求項4】

下記一般式 (IV) で表される化合物およびその塩。

## 【化53】



式 (IV) 中、

R10 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヘテロ環残基、またはハロゲン原子を表わす。

R11 は水素原子、またはアルキル基を表す。

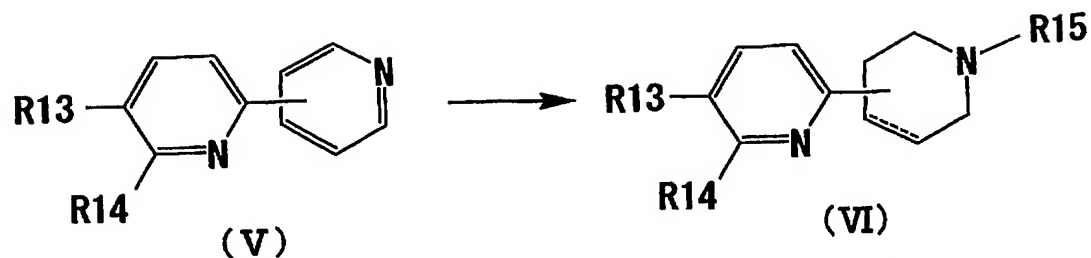
R10 と R11 とで連結して環構造を形成してもよい。

R12 は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。

## 【請求項5】

下記一般式 (V) で表されるビピリジン誘導体とハロゲン化ベンジル類またはベンジルオキシカルボニルハライド類とを反応し、その反応物をパラジウム触媒類、白金触媒類、ルテニウム触媒類、またはロジウム触媒類を用いて還元することによる下記一般式 (VI) で表される化合物の製造方法。

## 【化 5 4】



----- は単結合または二重結合を表わす。

式 (V) ・ (VI) 中、

R 1 3 および R 1 4 は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボニル基、カルボキシ基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環残基を表わす。

R 1 3 と R 1 4 とで連結して環構造を形成してもよい。

R 1 5 は水素原子、ベンジル基またはベンジルオキシカルボニル基を表す。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】ピリジルテトラヒドロピリジン類およびピリジルピペリジン類とそれらの製造方法

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬品、農薬、触媒配位子、コンビナトリアルケミストリー、有機エレクトロルミネッセンス素子、電荷移動体、電子写真感光体、染料等の分野において重要な中間体となるピリジルテトラヒドロピリジン誘導体およびピリジルピペリジン誘導体とそれらの製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ピリジルテトラヒドロピリジン誘導体およびピリジルピペリジン誘導体は医薬品、農薬、触媒配位子、コンビナトリアルケミストリー、有機エレクトロルミネッセンス素子、電荷移動体、電子写真感光体、染料等の分野において有用であり、特に医薬品分野では種々開発されている。例えば、ピリジルテトラヒドロピリジン誘導体に関しては、 $\alpha_{1A}$ 受容体拮抗剤（特許文献1、特許文献2参照）、5-HT<sub>1A</sub>受容体拮抗剤（特許文献3参照）、テトラベナジン拮抗剤（非特許文献1参照）、TNP阻害活性剤（特許文献4参照）、ニューロ退行性疾患治療薬（特許文献5参照）等が開示されている。また、ピリジルピペリジン誘導体に関しては、ニューロペプチドYまたはY5拮抗剤（特許文献6、特許文献7参照）、コルチコトリピン放出因子阻害剤（特許文献8参照）、 $\alpha_{1A}$ アドレノレセプター拮抗剤（特許文献9参照）、メタロプロテアーゼ阻害剤（特許文献10、特許文献11参照）等が開示されている。

## 【0003】

一方、ピペリジン類から直接ピリジルテトラヒドロピリジン誘導体またはピリジルピペリジン誘導体へ還元する方法はこれまで開発されておらず、多段階での合成が必要であった。

テトラヒドロピリジン誘導体を製造する方法としては、例えばピペリジノールの脱水反応による合成法が開示されている（特許文献12参照）。しかし、この方法で用いられる原料のピペリジノール類縁体は、一般的に入手するのが困難であり、工業的な規模での生産には問題がある。

## 【0004】

## 【化1】



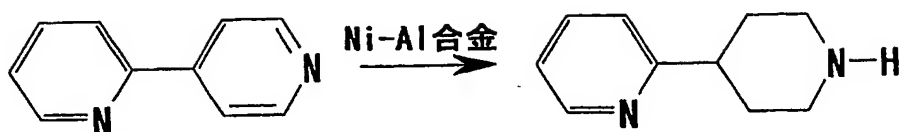
## 【0005】

また別法として、ハロゲン化ピリジンを用いテトラヒドロピリジン誘導体を求核置換することにより合成出来ることが知られている（特許文献13参照）。しかし、トリブチルスタナン等の毒性の強い物質を用いるか、あるいは有機リチウム化合物もしくはグリニャール化合物等の反応性の高い原料が必要であり、工業的な規模の生産には問題がある。

また、ピペリジン類から直接ピリジルピペリジン類を製造する方法としては、ニッケルアルミニウム合金を用いて行う方法が知られている（非特許文献2参照）。しかし、反応時間が385時間と長く、工業化するには問題がある。

## 【0006】

## 【化2】

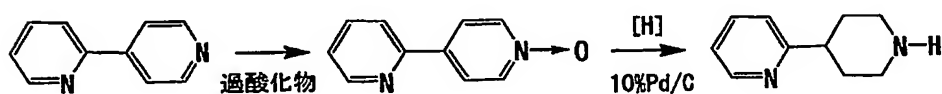


## 【0007】

ところで、ビピリジン類の片方の芳香環のみを選択的に還元して、ビピリジン類からピリジルピペリジン類を生産する方法は幾つか知られている。例えば、ビピリジン誘導体を過安息香酸で酸化しN-オキシド体へ誘導後、還元触媒に10%パラジウムカーボンを用い水素化反応を行うものである。しかし、この製造において、過安息香酸などの過酸化物を使用する必要があり、反応スケールを大きくすることは難しい（非特許文献3参照）。

## 【0008】

## 【化3】



## 【0009】

【特許文献1】国際公開第99/07695号

【特許文献2】米国特許第6,159,990号

【特許文献3】国際公開第99/03847号

【特許文献4】国際公開第01/29026号

【特許文献5】国際公開第02/42305号

【特許文献6】国際公開第01/85714号

【特許文献7】国際公開第99/48888号

【特許文献8】米国特許第6,107,301号

【特許文献9】米国特許第6,316,437号

【特許文献10】国際公開第01/62742号

【特許文献11】国際公開第02/74767号

【特許文献12】特表2003-512370号

【特許文献13】特表平11-506118号

【非特許文献1】ウォルフレッド・エス・サアリ (Walfred S. Saari) 著 “ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (The Journal of Medicinal Chemistry)”、(アメリカ)、アメリカ化学協会 (The American Chemical Society)、1984年、p. 1182-1185

【非特許文献2】ジョージ・ルン (George Lunn) 著 “ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (The Journal of Organic Chemistry)”、(アメリカ)、アメリカ化学協会 (The American Chemical Society)、1992年、p. 6317-6320

【非特許文献3】ジャン・クリストフ・プラーケベント (Jean-Christophe Plaquevent)、イルハム・シクー (Ilhame Chichaoui) 著、“ブレティン・デュ・ラ・ソシエテ・キミク・デュ・フランス (Bulletin de la Societe Chimique de France)” (フランス)、フランス化学会 (Societe Chimique de France)、1996年、p. 369-380

## 【発明の開示】



## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0010】

本発明の目的は医薬品、農薬、触媒配位子、コンビナートリアルケミストリー、有機エレクトロルミネッセンス素子、電荷移動体、電子写真感光体、染料等の分野において有用なピリジルテトラヒドロピリジン誘導体およびピリジルピペリジン誘導体とそれらの製造方法を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

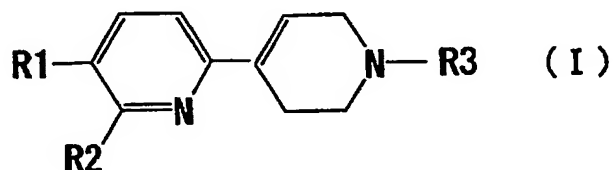
## 【0011】

本発明者らは上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、医薬品や農薬、触媒配位子、コンビナートリアルケミストリー、電子写真感光体、染料等の中間体として有用なピリジルテトラヒドロピリジン誘導体およびピリジルピペリジン誘導体とそれらの製造方法を開発することに成功し、本発明を完成するに至った。すなわち；

(1) 下記一般式 (I) で表される化合物およびその塩。

## 【0012】

## 【化4】



## 【0013】

式 (I) 中、

R1 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリーロキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヘテロ環残基、フッ素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わす。

R2 は水素原子、またはアルキル基を表す。

R1 と R2 とで連結して環構造を形成してもよい。

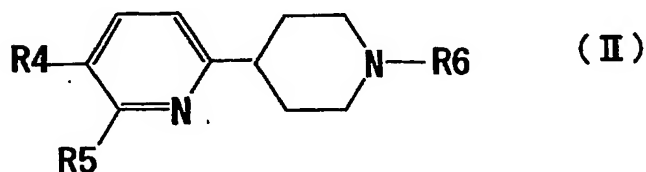
R3 は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。

## 【0014】

(2) 下記一般式 (II) で表される化合物およびその塩。

## 【0015】

## 【化5】



## 【0016】

式 (II) 中、

R4 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリーロキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヘテロ環残基、フッ素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わす。

R 5 は水素原子、またはアルキル基を表す。

R 4 と R 5 とで連結して環構造を形成してもよい。

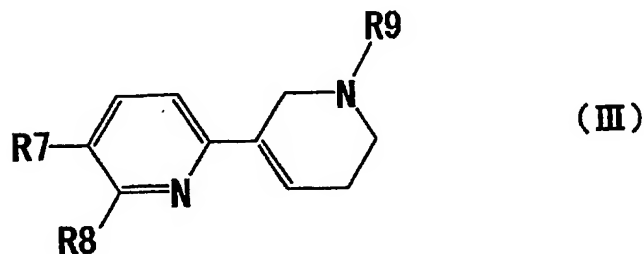
R 6 は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表わす。  
但し、R 4 と R 5 とで連結してベンゼン環を形成する場合、R 6 はメチル基を表わさない。

【0017】

(3) 下記一般式 (III) で表される化合物およびその塩。

【0018】

【化6】



【0019】

式 (III) 中、

R 7 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環残基を表わす。

R 8 は水素原子、またはアルキル基を表す。

R 7 と R 8 とで連結して環構造を形成してもよい。

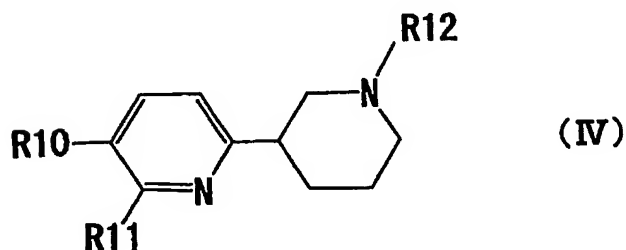
R 9 は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。但し、R 7 が塩素原子且つ R 8 が水素原子の場合、R 9 はスルホニル基を表さない。

【0020】

(4) 下記一般式 (IV) で表される化合物およびその塩。

【0021】

【化7】



【0022】

式 (IV) 中、

R 10 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミ

ノ基、ニトロ基、シアノ基、ヘテロ環残基、またはハロゲン原子を表わす。

R11は水素原子、またはアルキル基を表す。

R10とR11とで連結して環構造を形成してもよい。

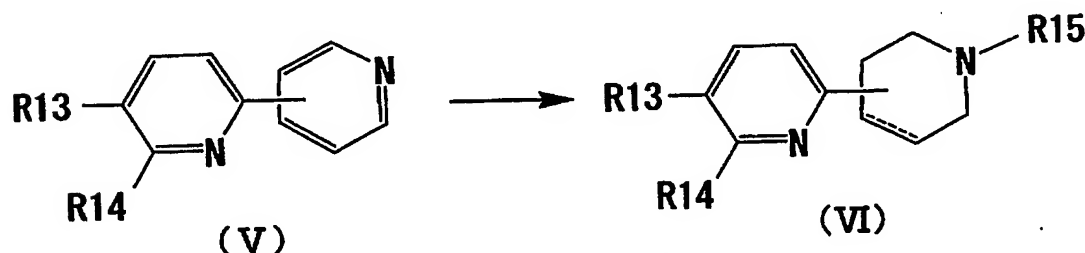
R12は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。

#### 【0023】

(5) 下記一般式(V)で表されるピリジン誘導体とハロゲン化ベンジル類またはベンジルオキシカルボニルハライド類とを反応し、その反応物をパラジウム触媒類、白金触媒類、ルテニウム触媒類、またはロジウム触媒類を用いて還元することによる下記一般式(VI)で表される化合物の製造方法。

#### 【0024】

#### 【化8】



===== は単結合または二重結合を表わす。

#### 【0025】

式(V)・(VI)中、

R13およびR14は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボニル基、カルボキシ基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環残基を表わす。

R13とR14とで連結して環構造を形成してもよい。

R15は水素原子、ベンジル基またはベンジルオキシカルボニル基を表す。  
によって達成される。

#### 【発明の効果】

#### 【0026】

本発明により、医薬品や農薬、電子写真感光体、染料等の中間体として有用なピリジルトetraヒドロピリジン誘導体およびピリジルピペリジン誘導体とそれらの製造方法を提供することが可能となった。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0027】

以下に本発明について更に詳しく説明する。

本発明の一般式(I)～(VI)で表される化合物において、R1～R14が表わすアルキル基とは具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシルなどの直鎖、分岐または環状の炭素数1～20のアルキル基を表わす。

#### 【0028】

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアルケニル基とは、ビニル、

アリル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル、ヘキサジエニル、ドデカトリエニル等の直鎖、分岐、または環状の炭素数2～20のアルケニル基を表わす。

**【0029】**

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアルキニル基とは、エチニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、シクロオクチニル、シクロノニニル、シクロデシニル等の直鎖、分岐または環状の炭素数2～20のアルキニル基を表わす。

**【0030】**

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアリール基とは、フェニル、ナフチル等の炭素数6～10員の単環式または二環式アリール基を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ等の炭素数1～20のアルコキシ基を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアリールオキシ基とは、フェノキシ、ナフチルオキシ等を表わす。

**【0031】**

R1、R3、R4、R6、R7、R9、R10、R12、R13およびR14が表わすカルボニル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、ベンゾイル、ナフトイル等を表わす。

R1、R3、R4、R6、R7、R9、R10、R12、R13およびR14が表わすオキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、n-デシルオキシカルボニル、n-ヘキサデシルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等を表わす。

R1、R3、R4、R6、R7、R9、R10、R12、R13およびR14が表わすスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、オクチルスルホニル、ドデシルスルホニル、ヘキサデシルスルホニル、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等を表わす。

**【0032】**

R1、R3、R4、R6、R7、R9、R10、R12、R13およびR14が表わすカルバモイル基とは、カルバモイル；N-メチルカルバモイル、N-(tert-ブチル)カルバモイル、N-ドデシルカルバモイル、N-オクタデシルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル等のモノ置換カルバモイル基；N，N-ジメチルカルバモイル、N，N-ジヘキシルカルバモイル、N，N-ジドデシルカルバモイル、N，N-ジフェニルカルバモイル等のジ置換カルバモイル基を表わす。

R1、R3、R4、R6、R7、R9、R10、R12、R13およびR14が表わすスルファモイル基とは、スルファモイル；N-エチルスルファモイル、N-(iso-ヘキシル)スルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-デシルスルファモイル、N-ヘキサデシルスルファモイル、N-フェニルスルファモイル等のモノ置換スルファモイル基；N，N-ジメチルスルファモイル、N，N-ジブトキシスルファモイル、N，N-ジオクチルスルファモイル、N，N-テトラデシルスルファモイル、N，N-ジフェニルスルファモイル等のジ置換スルファモイル基を表わす。

**【0033】**

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ、ドデシルチオ、ヘキサデシルチオ等の炭

素数 1~20 のアルキルチオ基を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13 および R14 が表わすアリールチオ基とは、フェニルチオ、ナフチルチオ等を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13 および R14 が表わすチオカルボニル基とは、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル、オクチルチオカルボニル、デシルチオカルボニル、テトラデシルチオカルボニル、オクタデシルチオカルボニル、フェニルチオカルボニル、ナフチルチオカルボニル等を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13 および R14 が表わすウレイド基とは、ウレイド、N-メチルウレイド、N-(tert-ブチル)ウレイド、N-オクチルウレイド、N-ヘキサデシルウレイド、N-フェニルウレイド、N、N-ジエチルウレイド、N、N-ジプロピルウレイド、N、N-ジヘキシルウレイド、N、N-ジデシルウレイド、N、N-ジオクタデシルウレイド、N、N-ジフェニルウレイド等を表わす。

#### 【0034】

R1、R4、R7、R10、R13 および R14 が表わすアミノ基とは、アミノ；N-メチルアミノ、N-ブチルアミノ、N-ヘキシルアミノ、N-デシルアミノ、N-テトラデシルアミノ、N-オクタデシルアミノ、N-フェニルアミノ、N-ナフチルアミノ等のモノ置換アミノ基；N、N-ジエチルアミノ、N、N-ジヘプチルアミノ、N、N-ジオクチルアミノ、N、N-ドデシルアミノ、N、N-オクタデシルアミノ、N、N-ジフェニルアミノ等のジ置換アミノ基を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13 および R14 が表わすカルボニルアミノ基とは、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、n-オクチルカルボニルアミノ、n-ヘキサデシルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、n-オクチルオキシカルボニルアミノ、n-ヘキサデシルオキシカルボニルアミノ等を表わす。

#### 【0035】

R7、R10、R13 および R14 が表わすハロゲン原子とは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子等を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13 および R14 が表わすヘテロ環残基とは、5~10 員の単環式または二環式の窒素、酸素および硫黄から選択される 1~4 個の原子を含有するヘテロ環基を表わし、例えば、チオフエン、フラン、ピラン、ピリジン、ピロール、ピラジン、アゼピン、アゾシン、アゾニン、アゼシン、オキサゾール、チアゾール、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、トリアゾール、テトラゾール、イミダゾール、ピラゾール、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、インドール、イソインドール、キノキサリン、フタラジン、キノリジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、クロメン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン等を表わす。

#### 【0036】

R1~R14 におけるこれらの置換基は更に置換基を有していてもよく、特に限定されない。置換基として例えばアルキル、アルケニル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、アミノ、アルキルチオ、フェニルチオ、ハロゲン原子、ヘテロ環残基等が挙げられるが、必ずしもこれに限定されない。また、これらの置換基は更に置換基を有していてもよく、例えばアルキル、フェニル、アミノ、ハロゲン原子等が挙げられる。

#### 【0037】

また、R1 と R2、R4 と R5、R7 と R8、R10 と R11、R13 と R14 とで環構造を形成してもよい。かかる環としては、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロオクテンなどの部分飽和環；ベンゼン、ナフタレンなどの芳香環；ピロール、ジヒドロピロール、ピリジン、ピラン、ジヒドロピラン等のヘテロ環が挙げられる。これらの環は更に置換基を有していてもよく、特に限定されない。

#### 【0038】

本発明の化合物において、R1 および R4 は好ましくは炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、置換または無置換のアミノ基、臭素原子、ヨウ素原子であ

り、より好ましくは無置換のアミノ基、臭素原子である。

R2、R5、R8、およびR11は好ましくは水素原子または炭素数1～12のアルキル基であり、より好ましくは水素原子、メチル基、エチル基である。

R3は好ましくは水素原子、炭素数1～12のアルキル基、オキシカルボニル基であり、より好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、アルコキシカルボニル基であり、特に好ましくは水素原子、メチル基、エチル基である。

#### 【0039】

R6、R9およびR12は好ましくは水素原子、炭素数1～12のアルキル基、オキシカルボニル基であり、より好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、アルコキシカルボニル基であり、特に好ましくは水素原子、アリール置換メチル基、アリール置換アルコキシカルボニル基である。但し、R4とR5とで連結してベンゼン環を形成する場合、R6はメチル基を表わさない。また、R7が塩素原子且つR8が水素原子の場合、R9はスルホニル基を表わさない。

R7、R10、R13およびR14は好ましくは炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、置換または無置換のアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子であり、より好ましくは無置換のアミノ基、ニトロ基、臭素原子である。

#### 【0040】

本発明の化合物は、公知の方法で塩に変換される。

ここで塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩などが挙げられる。具体的には、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属塩；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩；テトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩；トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等の有機アミン塩が挙げられる。

適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

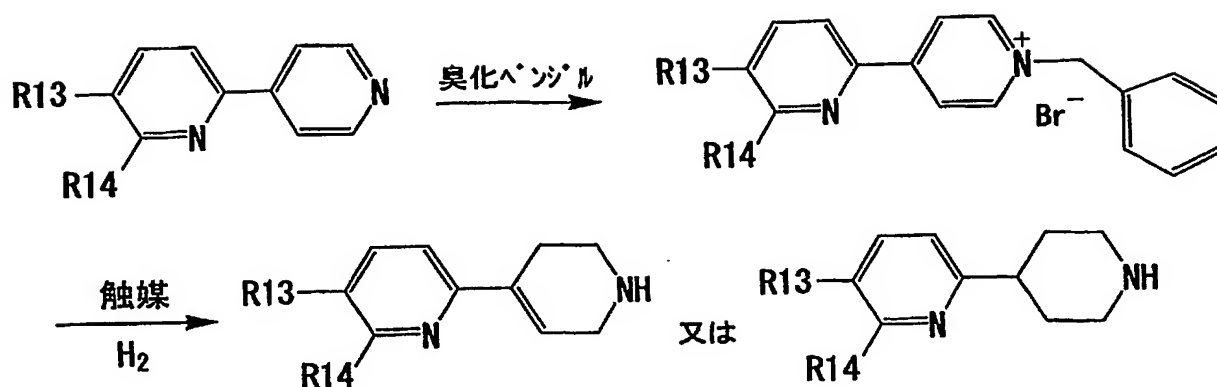
#### 【0041】

次に、本発明の合成方法について詳しく説明する。

本発明の合成方法は出発物質の前記一般式(V)で表わされるピリジルピリジン誘導体（以下、ビピリジン誘導体と略記する）を適当な溶媒下、ハロゲン化ベンジル類またはベンジルオキシカルボニルハライド類と反応させ、次いで得られた中間体をパラジウム触媒類、白金触媒類、ルテニウム触媒類またはロジウム触媒類の少なくとも1つを用いて水素を添加し、目的物の一般式(VI)で表わされるピリジルテトラヒドロピリジン類またはピリジルピペリジン類（以下、各々ピリジルテトラヒドロピリジン類、ピリジルピペリジン類と各々略記する）に導くものである。以下にその反応式の一例として、出発物質に2,4-ジピリジン誘導体を用い臭化ベンジルと反応させた例を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 【0042】

## 【化9】



## 【0043】

出発物質のビピリジン誘導体は、種々市販されているものを利用することができる。また、公知の方法、例えば、特開2000-355580号、特開2001-261646号、特開2001-261647号等に記載の方法により合成することが可能である。

## 【0044】

本発明で用いられるハロゲン化ベンジル類としては、具体的にはベンジルククロライド、ベンジルブロミド、ベンジルヨード等が挙げられる。またベンジルオキシカルボニルハライド類としては、ベンジルオキシカルボニルククロライド、ベンジルオキシカルボニルブロミド、ベンジルオキシカルボニルヨード等が挙げられる。好ましくはベンジルククロライド、ベンジルブロミド、ベンジルオキシカルボニルククロライドであり、より好ましくはベンジルブロミドである。ハロゲン化ベンジル類の使用量はビピリジン誘導体1molに対し、好ましくは0.5～2.0倍molであり、より好ましくは0.9～1.2倍molである。ベンジルオキシカルボニルハライド類の使用量はビピリジン誘導体1molに対し、好ましくは0.5～3.0倍molであり、より好ましくは1.0～1.5倍molである。

ビピリジン誘導体とハロゲン化ベンジルまたはベンジルオキシカルボニルハライド類との反応における反応温度は0～200℃で行われ、好ましくは10～100℃の範囲、より好ましくは20～80℃の範囲である。これらの反応は通常24時間以内で終了し、多くの場合10分～12時間で原料の消失が確認され、好ましくは10分～4時間である。

## 【0045】

次に、得られた中間体は水素化触媒存在下、水素接触還元を行う。

本発明で用いられる水素化触媒は、パラジウム触媒類、白金触媒類、ルテニウム触媒類、またはロジウム触媒類である。具体的には、パラジウム触媒類としては、パラジウム炭素、硫黄化合物で被毒されたパラジウム炭素、パラジウム担持シリカ触媒、パラジウム担持アルミナ触媒、パラジウム担持硫酸バリウム触媒、パラジウム担持ゼオライト触媒等の担持触媒、パラジウムブラック、ラネーパラジウム、パラジウム金属、水酸化パラジウム、酸化パラジウム等が挙げられる。白金触媒類としては、白金炭素、硫黄化合物で被毒された白金炭素、白金担持シリカ触媒、白金担持アルミナ触媒等の担持触媒、白金金属、白金ブラック、二酸化白金（アダマス触媒）等が挙げられる。ルテニウム触媒類としては、ルテニウム担持シリカ、ルテニウム担持アルミナ、ルテニウム担持炭素等の担持触媒、ルテニウムブラック、塩化ルテニウム、酸化ルテニウム等が挙げられる。ロジウム触媒類としては、ロジウム担持シリカ触媒、ロジウム担持アルミナ触媒、ロジウム担持炭素触媒等の担持触媒、ロジウム金属、ロジウムブラック、塩化ロジウム、酸化ロジウム等が挙げられる。好ましくは、硫黄化合物で被毒されたパラジウム炭素、硫黄化合物で被毒された白金炭素、二酸化白金（アダマス触媒）が用いられる。より好ましくは硫黄化合物で被毒されたパラジウム炭素が用いられる。触媒の使用量はビピリジン誘導体に対し、通常0.001～2倍重量の範囲で使用されるが、好ましくは0.005～1倍重量、より好まし

くは0.008~0.08倍重量の範囲である。また2種以上の触媒を混合して用いることができ、混合使用の際の混合比は任意に定めることができる。

#### 【0046】

上記触媒中、本発明の化合物でピリジルテトラヒドロピリジン類を合成する場合、好ましくは、硫黄化合物で被毒されたパラジウム炭素、硫黄化合物で被毒された白金炭素、二酸化白金（アダムス触媒）が挙げられ、より好ましくは硫黄化合物で被毒されたパラジウム炭素、硫黄化合物で被毒された白金炭素である。また、ピリジルピペリジン類を合成する場合、好ましくは、パラジウム炭素、白金炭素、二酸化白金（アダムス触媒）が挙げられ、より好ましくはパラジウム炭素、二酸化白金（アダムス触媒）である。

上記触媒の使用量は、ピリジルテトラヒドロピリジン類を合成する場合、ビピリジン誘導体に対し、通常0.001~2倍重量の範囲であり、好ましくは0.005~1倍重量の範囲であり、より好ましくは0.008~0.08倍重量の範囲である。ピリジルピペリジン類を合成する場合、ビピリジン誘導体に対し、通常0.001~2倍重量の範囲であり、好ましくは0.005~1倍重量の範囲であり、より好ましくは0.008~0.1倍重量の範囲である。

還元反応の反応温度は、通常20~200℃で行われるが、好ましくは20~100℃の範囲、より好ましくは30~80℃の範囲である。

#### 【0047】

水素源は、水素ガスを使用する他、イソプロパノール等の炭素数3~6の二級アルコール；シクロヘキセン；1,3-シクロヘキサジエン；ヒドラジン；ホスフィン酸；ハイポホスファイトナトリウム、ハイポホスファイトカリウム等のハイポホスファイトアルカリ金属塩；インドリン；ギ酸、およびギ酸アンモニウム等のアンモニア、トリエチルアミン、アルカリ又はアルカリ土類元素、ハロゲン化水素等からなるその塩を用いることができる。これらは2種以上の水素源を混合して用いることができ、混合使用の際の混合比は任意に定めることができる。還元の際の水素圧は、通常10~20,000kPaの範囲で行われ、ピリジルテトラヒドロピリジン類を合成する場合、好ましくは100~10,000kPaの範囲であり、より好ましくは100~1,000kPaの範囲である。ピリジルピペリジン類を合成する場合、好ましくは100~10,000kPaの範囲であり、より好ましくは300~1,000kPaの範囲である。これらの反応は通常24時間以内で終了し、多くの場合、30分~12時間で原料の消失が確認される。

#### 【0048】

反応で使用する溶媒としては、水；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族溶媒；ピリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどの極性溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、t-ブタノールなどのアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、メチルt-ブチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒等、極性、非極性溶媒を問わずいずれも利用し得る。好ましくは水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、t-ブタノールなどのアルコール系溶媒であり、より好ましくはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールである。また2種以上の溶媒を混合して用いることができ、混合使用の際の混合比は任意に定めることができる。上記反応溶媒の使用量はビピリジン誘導体に対して、1~50倍重量の範囲で使用されるが、より好ましくは2~30倍重量、より好ましくは5~10倍重量の範囲である。

#### 【0049】

反応終了後、本発明の化合物であるピリジルテトラヒドロピリジン類またはピリジルピペリジン類を精製する方法としては、水と酢酸エチルまたはトルエンなどの有機溶媒を用いた抽出、アルコール、ヘキサン、トルエンなどを用いた再結晶、シリカゲル、アルミナ等を用いたカラム精製、減圧蒸留などが挙げられる。これらの方法は、単独又は2つ以上組み合わせて精製を行うことにより、目的物を高純度で得ることが可能である。

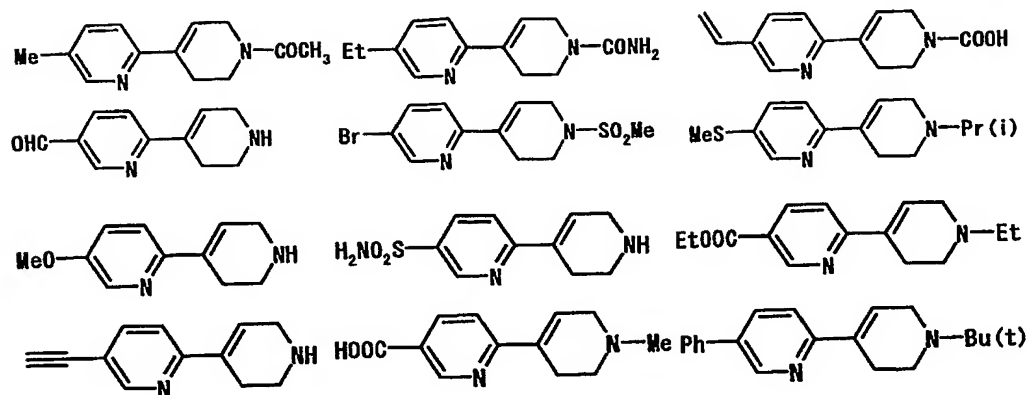


## 【0050】

以下に本発明の化合物の具体例を示すが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

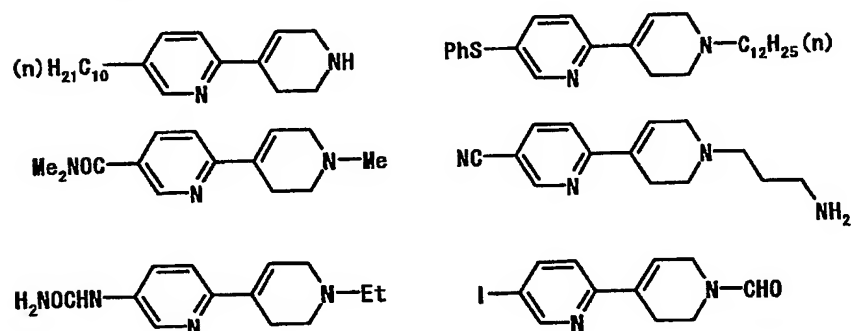
## 【0051】

## 【化10】



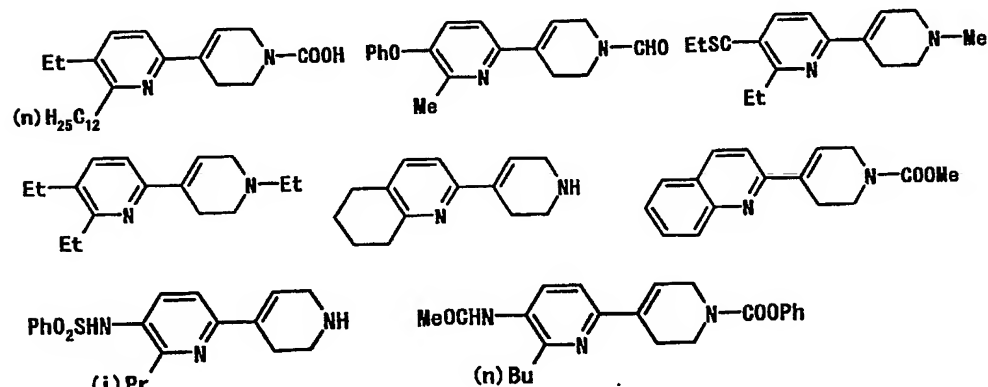
## 【0052】

## 【化11】



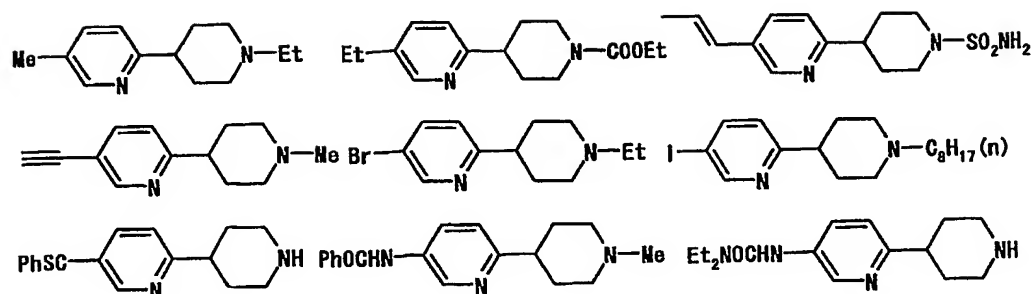
## 【0053】

## 【化12】



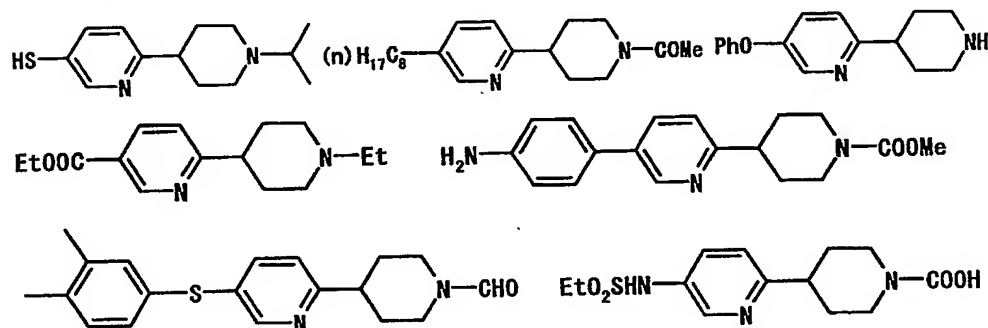
## 【0054】

## 【化13】



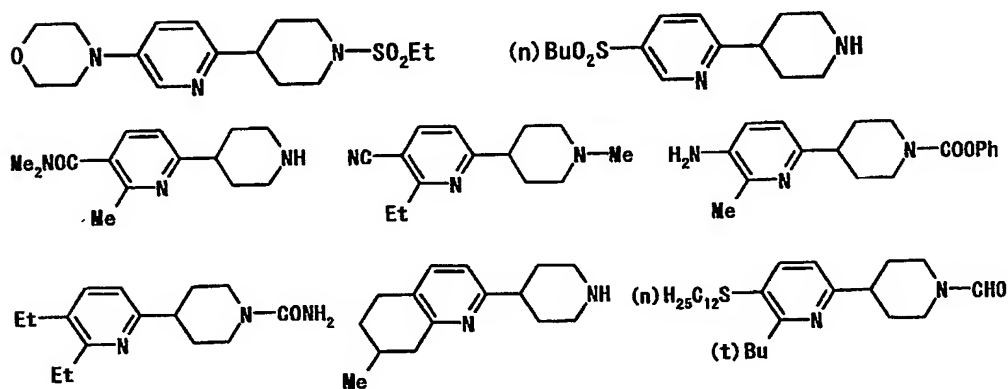
## 【0055】

## 【化14】



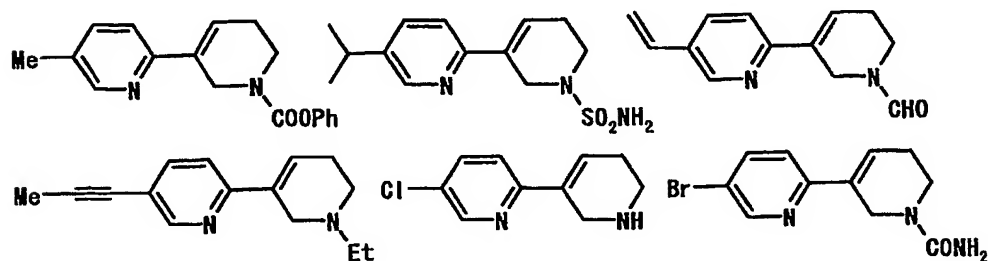
## 【0056】

## 【化15】



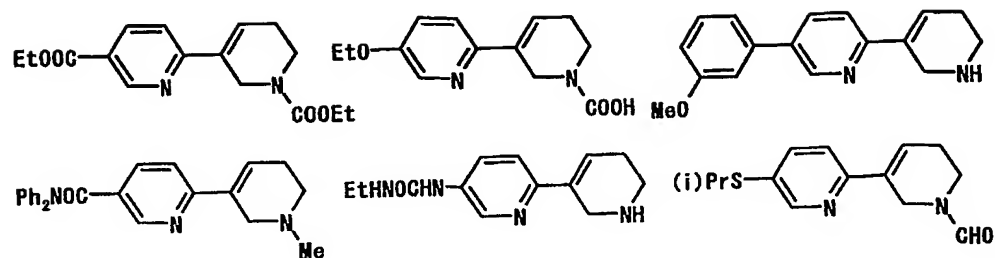
## 【0057】

## 【化16】



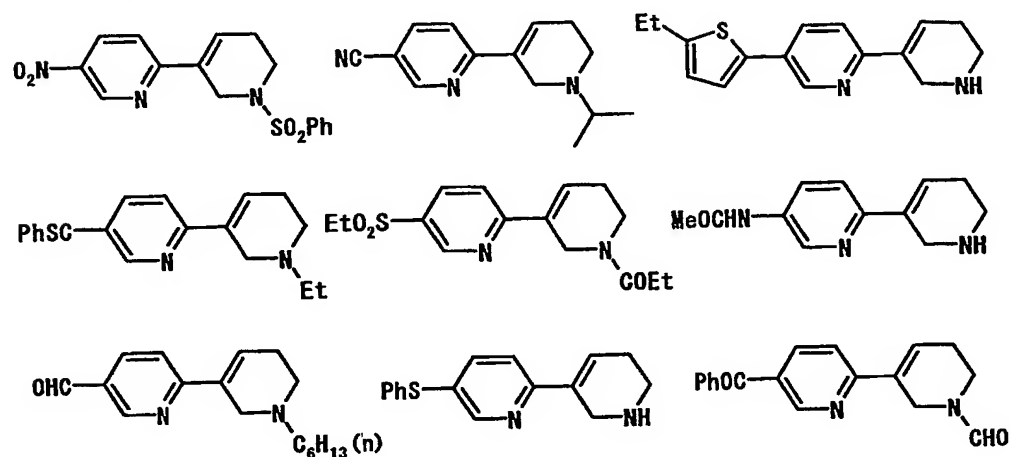
## 【0058】

【化17】



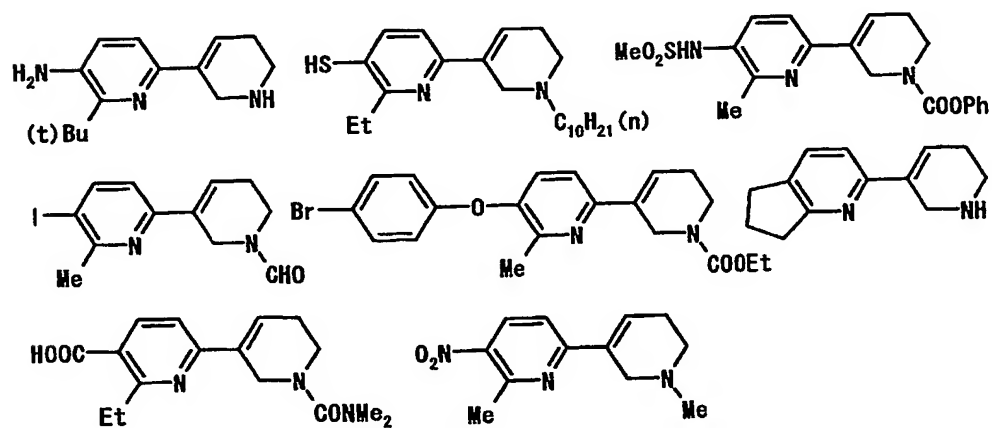
【0059】

【化18】



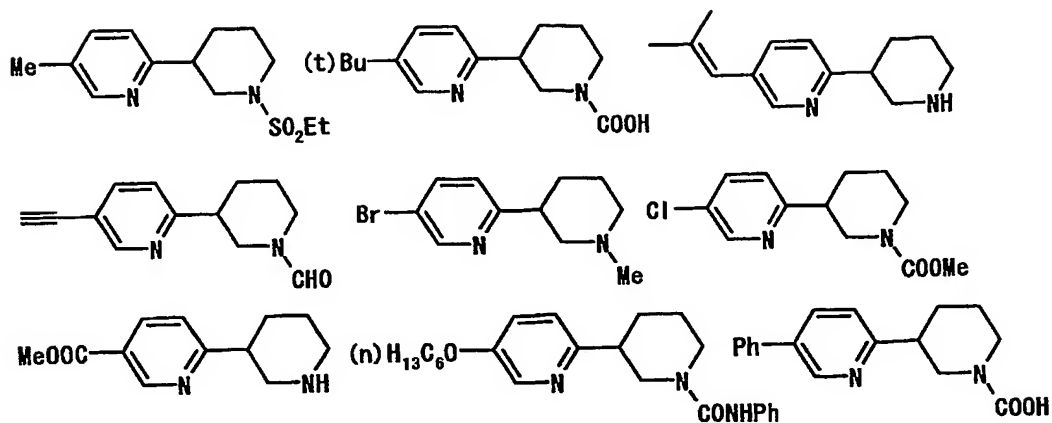
【0060】

【化19】



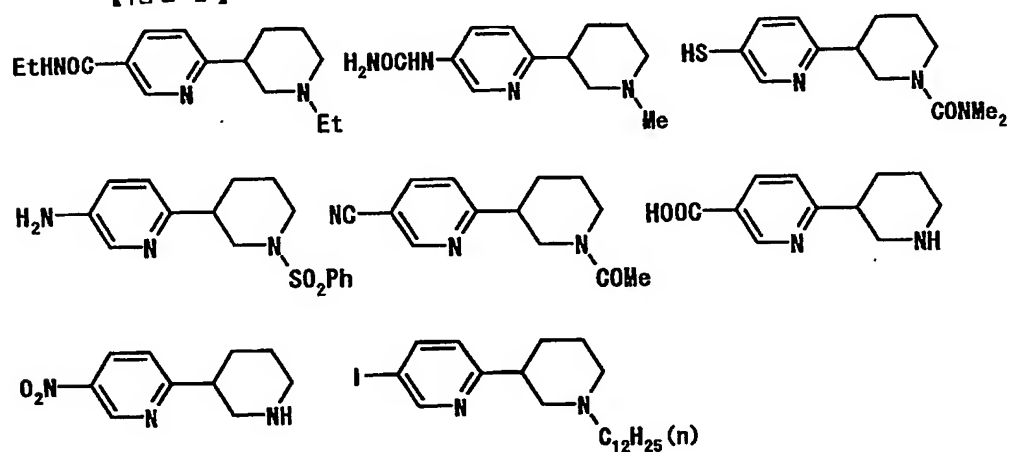
【0061】

【化 20】



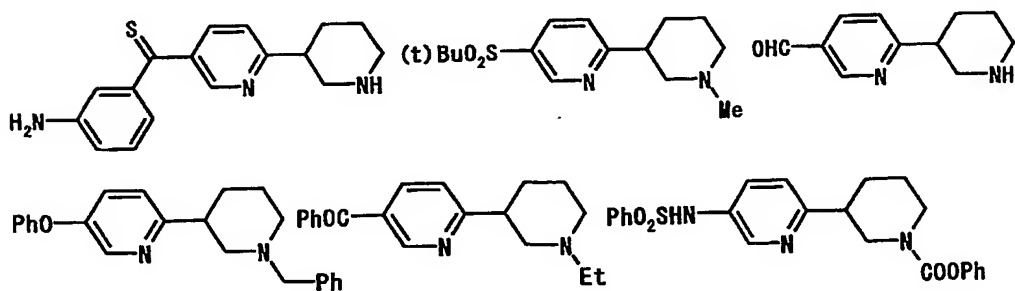
【0062】

【化 21】



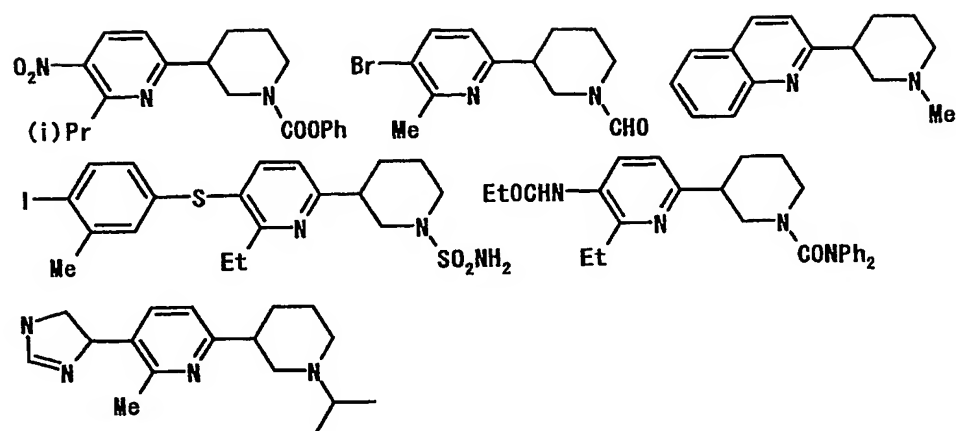
【0063】

【化 22】



【0064】

## 【化23】

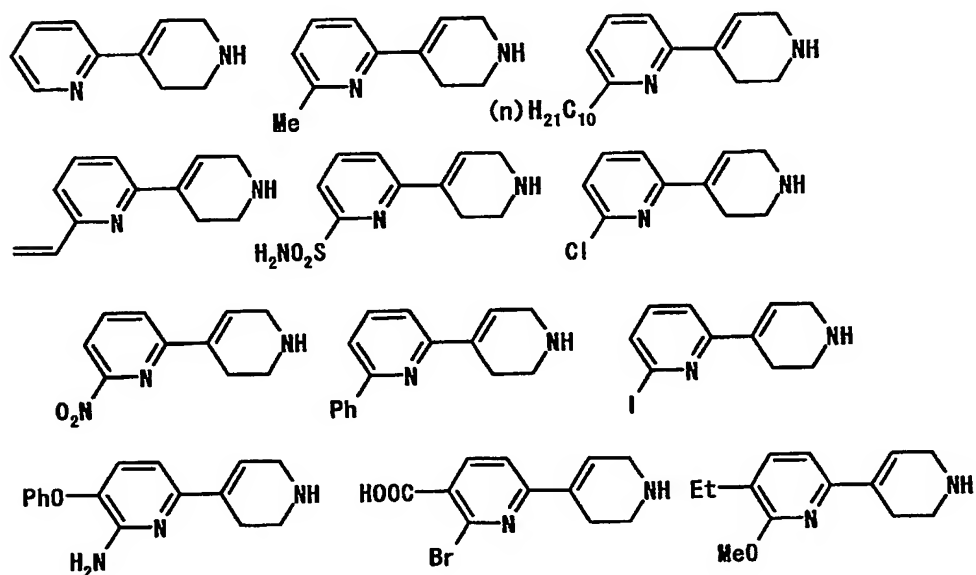


## 【0065】

また、以下に本発明の製造方法によって得られる上記化合物以外の具体例を示すが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

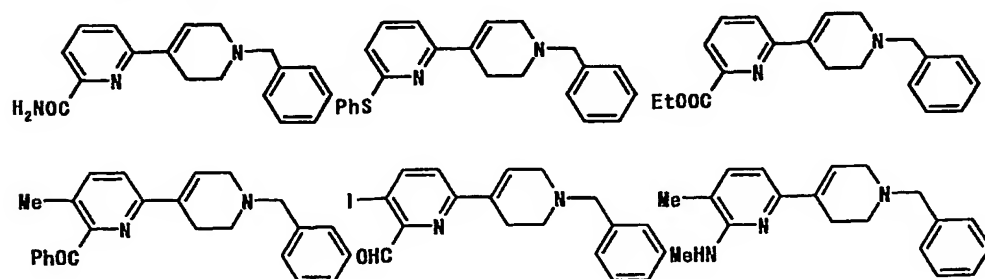
## 【0066】

## 【化24】



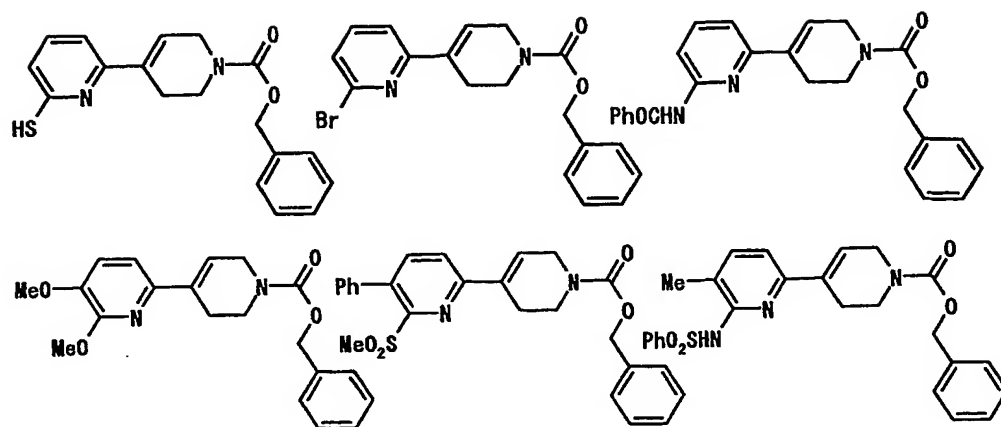
## 【0067】

## 【化25】



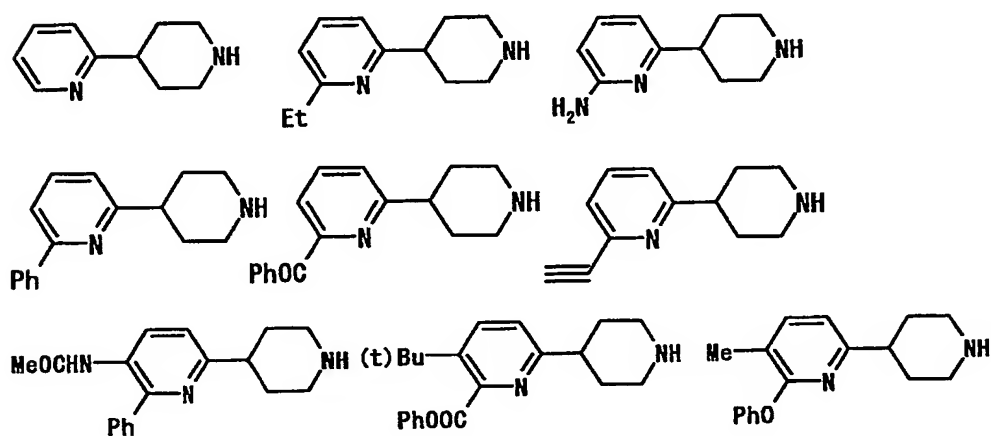
## 【0068】

【化 26】



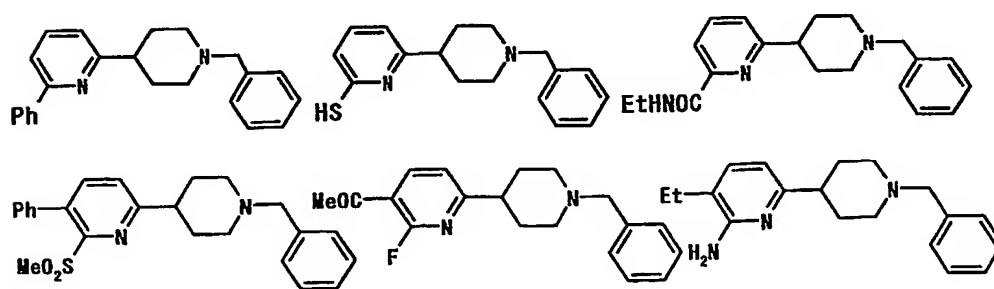
【0069】

【化 27】



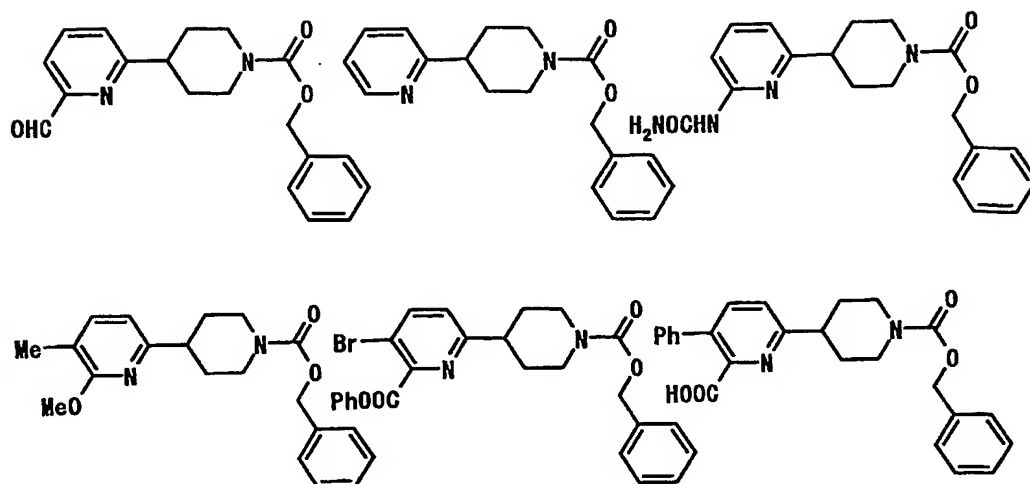
【0070】

【化 28】



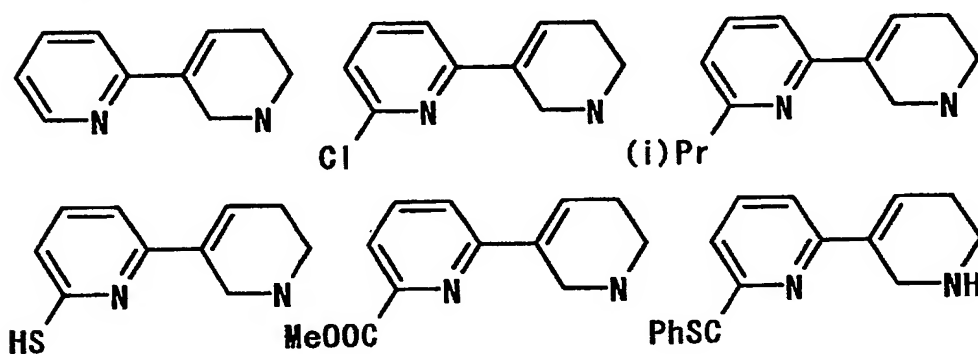
【0071】

【化 29】



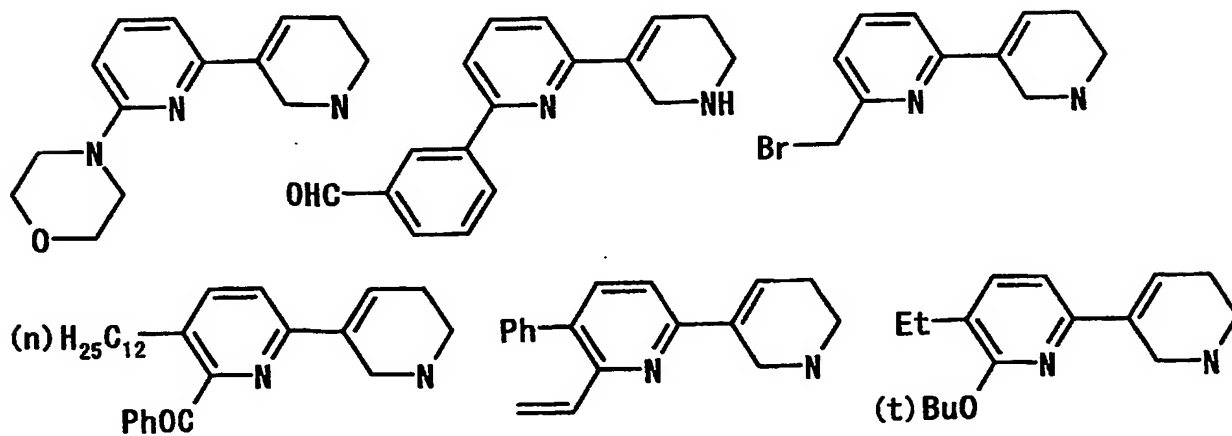
【0072】

【化 30】



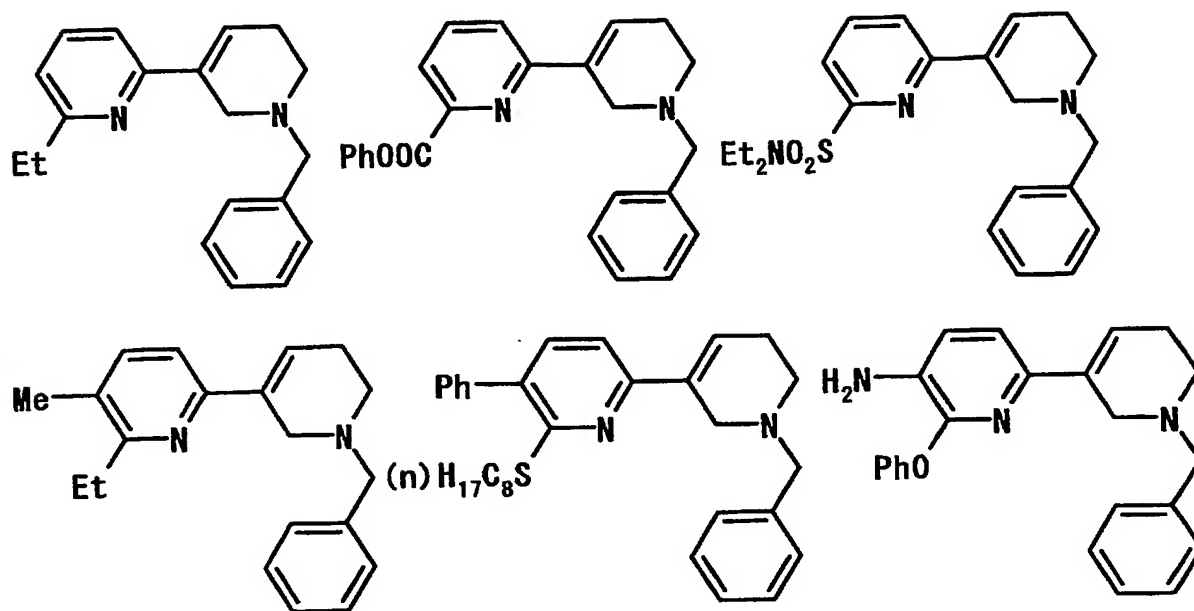
【0073】

【化 31】



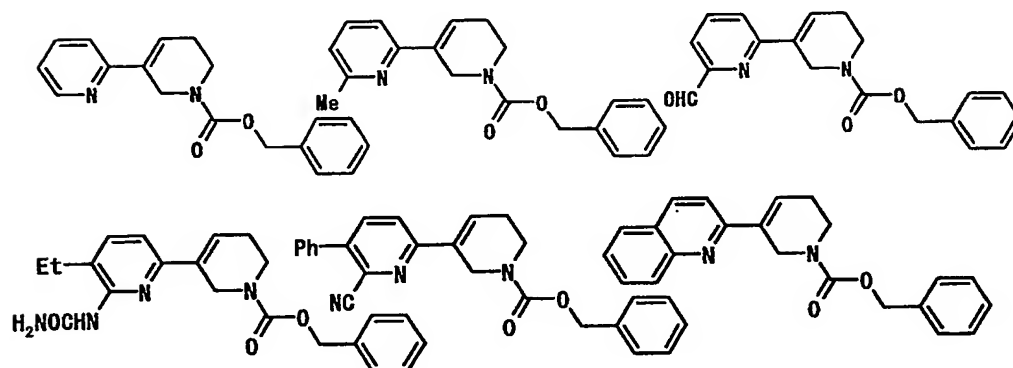
【0074】

【化 3 2】



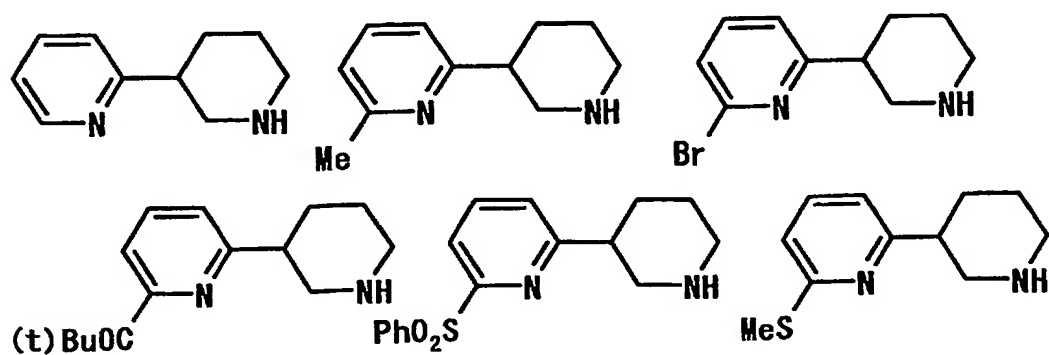
【0075】

【化 3 3】



【0076】

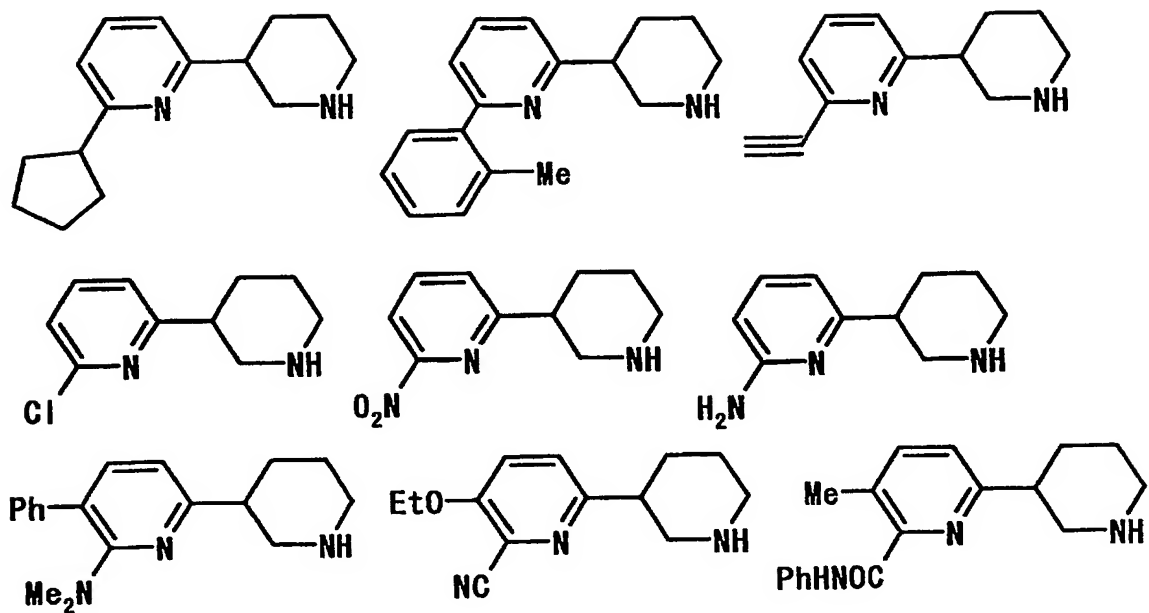
【化 3 4】



【0077】

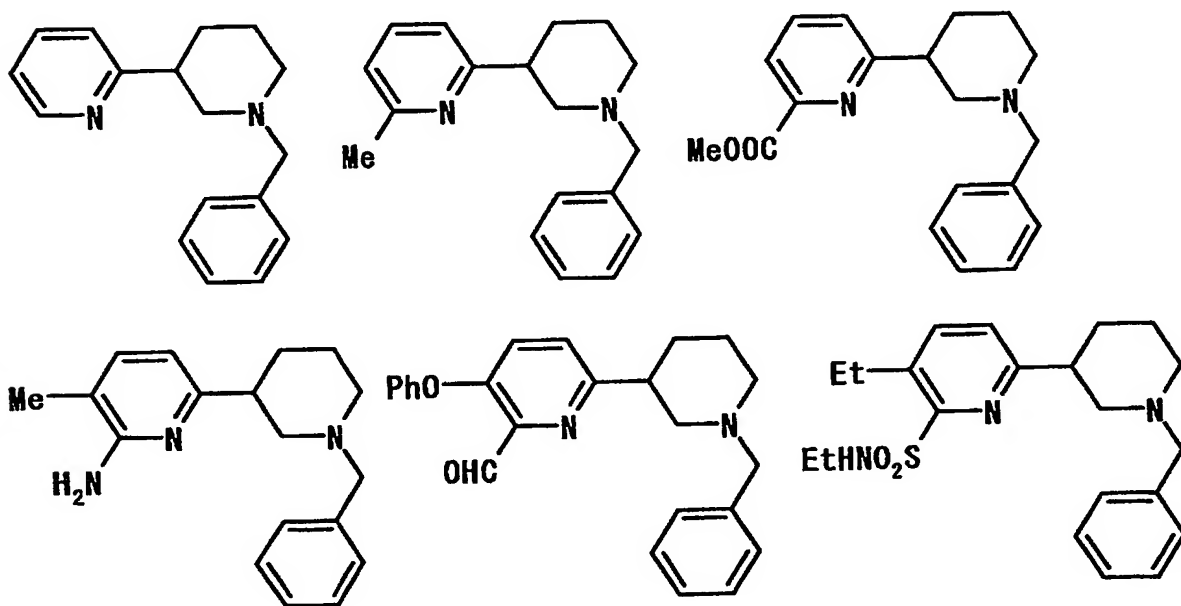


【化 3 5】



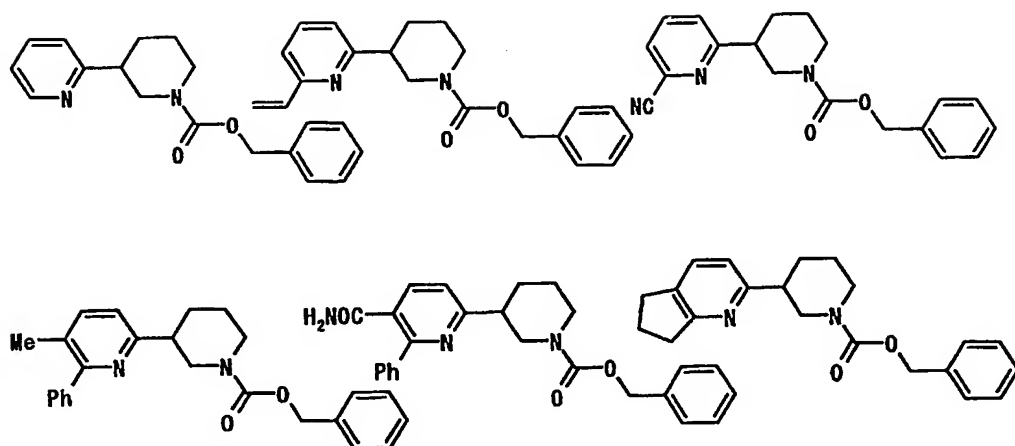
【0078】

【化 3 6】



【0079】

## 【化 37】



## 【実施例】

## 【0080】

次に本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、構造解析は $^1\text{H-NMR}$ およびマススペクトルによって行った。

## 【0081】

実施例1 4-(5'-メチルピリジン-2'-イル)ピペリジン(II)-1の合成

5-メチル-2,4'-ビピリジン10gのイソプロピルアルコール70mL溶液に臭化ベンジル10.5gを加え、50℃で5時間攪拌した。反応液に10%パラジウム炭素1.69gと酢酸アンモニウム4.53gを添加し、オートクレーブ中で窒素圧196kPaで2回置換した後、80℃、水素圧490kPaで水素ガス5400mLの吸収が終わるまで5時間吹き込んだ。窒素置換後、触媒を濾過した液を1.33kPaで14.0gになるまで減圧濃縮し、水50mLと25%水酸化ナトリウム水溶液10gを加え、酢酸エチル200mLで3回抽出し、有機層を濃縮し、析出した結晶を乾燥して、淡黄色結晶の目的物5.00gを得た。収率48% EI-MS: (m/z) 176 ( $\text{M}^+$ ) 融点90.0-92.0℃

## 【0082】

実施例2 5-メチル-1',2',5',6'-テトラヒドロ[2,4']-ビピリジン(I)-1の合成

5-メチル-2,4'-ビピリジン10gのイソプロピルアルコール70mL溶液に臭化ベンジル10.5gを加え、50℃で5時間攪拌した。反応液に2%パラジウム-S炭素1.0gとトリエチルアミン6.0gを添加し、オートクレーブ中で窒素圧196kPaで2回置換した後、80℃、水素圧196kPaで水素ガス4200mLの吸収が終わるまで3時間吹き込んだ。窒素置換の後、触媒を濾過した液を1.33kPaで18.0gになるまで減圧濃縮し、水50mLと25%水酸化ナトリウム水溶液10gを加え、酢酸エチル200mLで3回抽出した。有機層を濃縮し、得られた固体を $\text{NH}_2$ 修飾シリカゲル(バイオタージ・ジャパン製)に吸着させて酢酸エチルで溶出し、得られた分画を濃縮し析出した結晶を乾燥して、淡黄色結晶の目的物4.1gを得た。収率40% EI-MS: (m/z) 174 ( $\text{M}^+$ ) 融点78-80℃

## 【0083】

実施例3 5,6-ジメチル-1',2',5',6'-テトラヒドロ[2,3']-ビピリジン(I)-34の合成

5,6-ジメチル-2,3'-ビピリジン1gのイソプロピルアルコール15mL溶液に臭化ベンジル1.06gを加え、50℃で5時間攪拌して反応を終了させた。反応液に10%パラジウム炭素0.18gとトリエチルアミン0.59gを添加し、オートクレーブ中で窒素圧196kPaで2回置換した後、80℃、水素圧196kPaで水素ガス4

0.0 mLの吸収が終わるまで3時間吹き込んだ。窒素置換後、触媒を濾過した液を1.33 kPaで1.70 gになるまで減圧濃縮し、水50 mLと25%水酸化ナトリウム水溶液10 gを加え、酢酸エチル200 mLで3回抽出し、有機層を濃縮し、得られた固体をNH<sub>2</sub>修飾シリカゲル（バイオタージ・ジャパン）に吸着させ酢酸エチルで溶出し、得られた分画を濃縮し析出した結晶を乾燥して標題化合物を淡黄色結晶として0.20 g得た。収率20% EI-MS: (m/z) 188 (M<sup>+</sup>) 融点102-104℃

## 【0084】

実施例4 1-ベンジル-4-(5'-メチル-2'-ピリジル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン (I-14) の合成

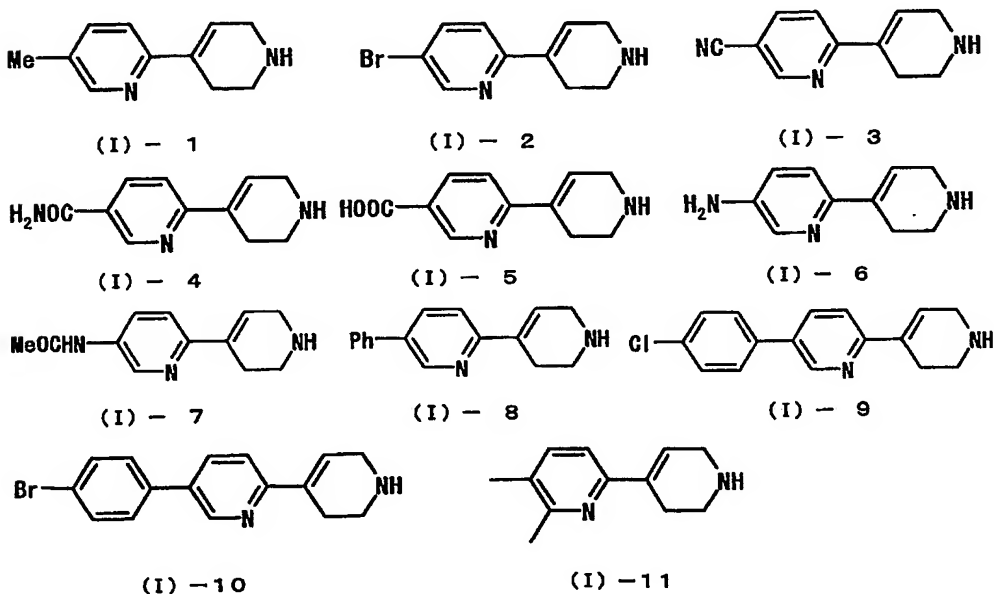
5-メチル-2,4'-ビピリジン1 gのイソプロピルアルコール15 mL溶液に臭化ベンジル1.06 gを加え、50℃で5時間撹拌した。反応液に2%白金炭素0.08 gとトリエチルアミン0.59 gを添加し、オートクレーブ中で窒素圧196 kPaで2回置換した後、55℃、水素圧390 kPaで水素ガス260 mLの吸収が終わるまで3時間吹き込んだ。窒素置換後、触媒を濾過した液を1.33 kPaで1.70 gになるまで減圧濃縮し、水50 mLと25%水酸化ナトリウム水溶液10 gを加え、酢酸エチル50 mLで3回抽出した。有機層を濃縮し、得られた固体を40 μmシリカゲル（ジェイ・ティー・ペイカー製）に吸着させ酢酸エチルで溶出し、得られた分画を濃縮した。析出した結晶を乾燥し、目的物の淡黄色結晶0.50 gを得た。収率32% EI-MS: (m/z) 264 (M<sup>+</sup>) 融点71.4-73.4℃

## 【0085】

同様の方法で以下の化合物を合成した。合成した化合物の構造式と、表1、表2にその物性値を示す。

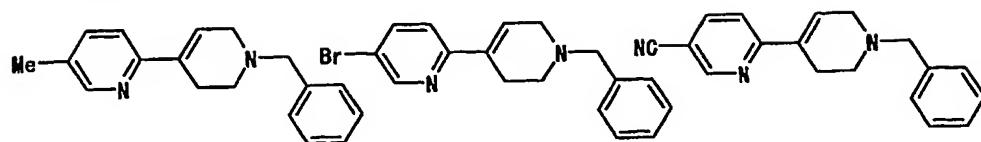
## 【0086】

## 【化38】



## 【0087】

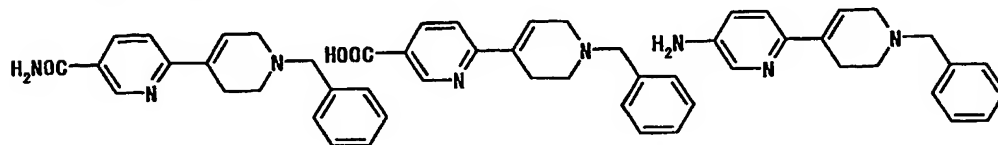
【化 39】



(I) - 12

(I) - 13

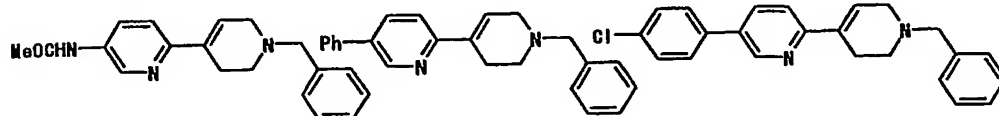
(I) - 14



(I) - 15

(I) - 16

(I) - 17



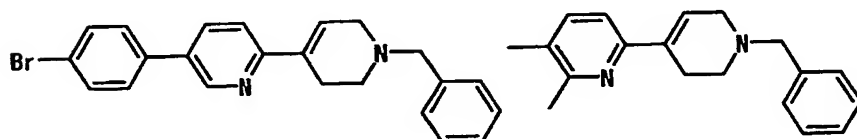
(I) - 18

(I) - 19

(I) - 20

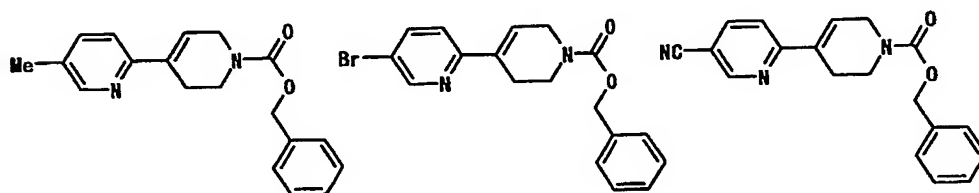
【0088】

【化 40】



(I) - 21

(I) - 22



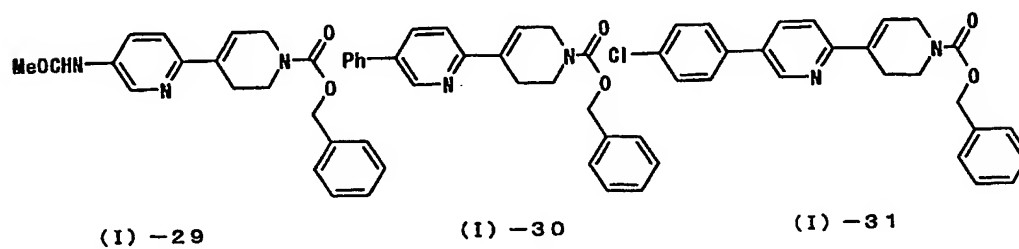
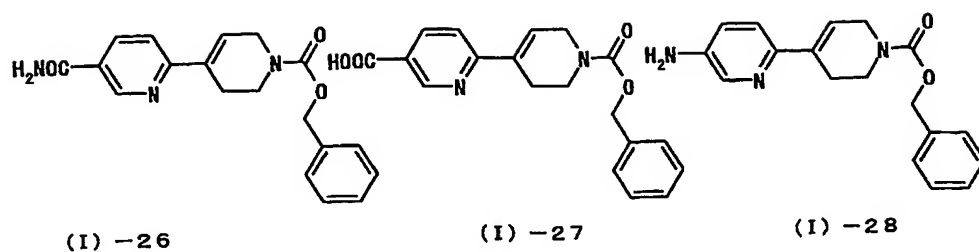
(I) - 23

(I) - 24

(I) - 25

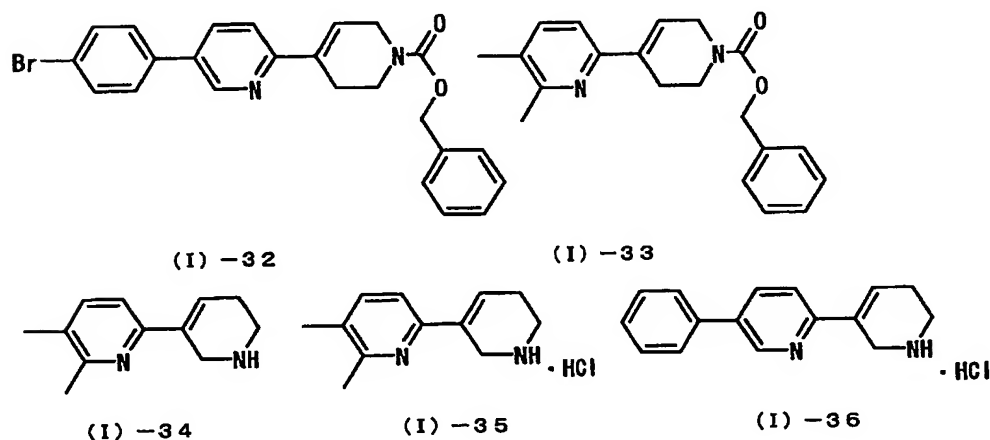
【0089】

## 【化 4 1】



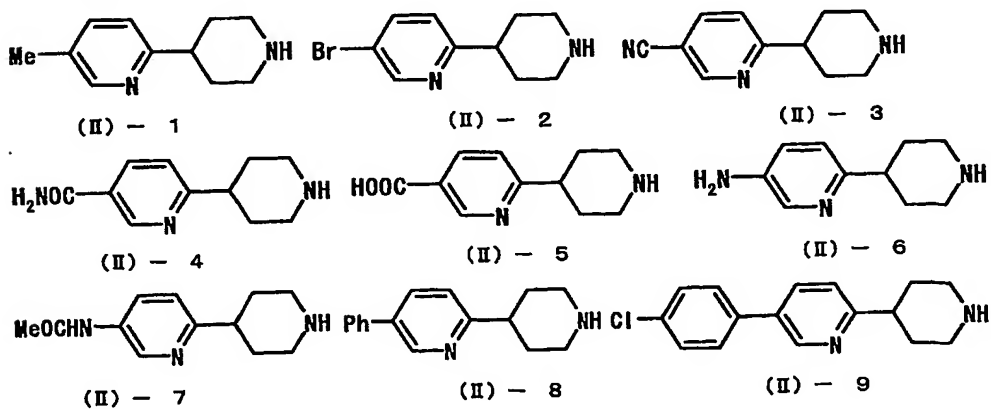
【0090】

## 【化 4 2】



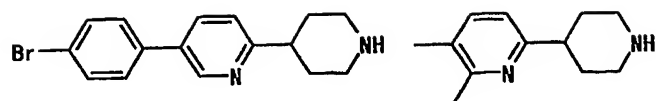
【0091】

## 【化 4 3】



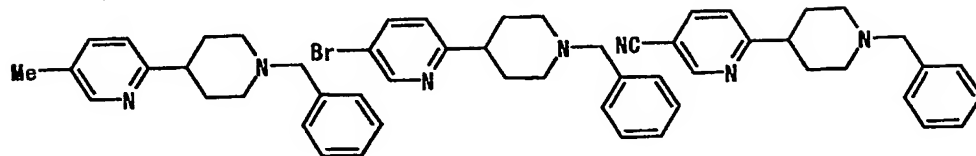
【0092】

## 【化44】



(II) -10

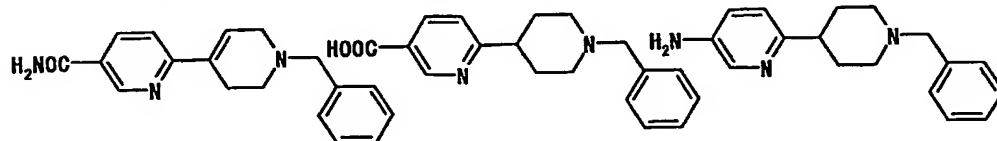
(II) -11



(II) -12

(II) -13

(II) -14



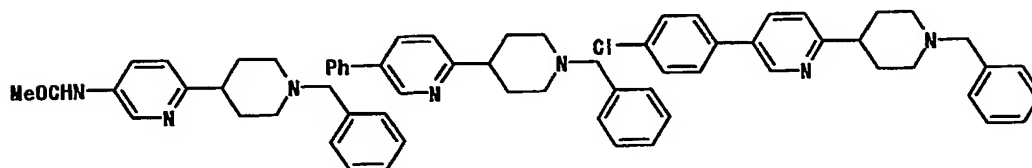
(II) -15

(II) -16

(II) -17

## 【0093】

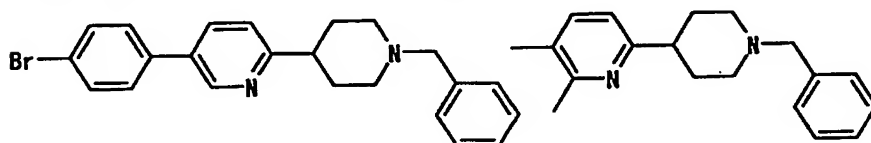
## 【化45】



(II) -18

(II) -19

(II) -20

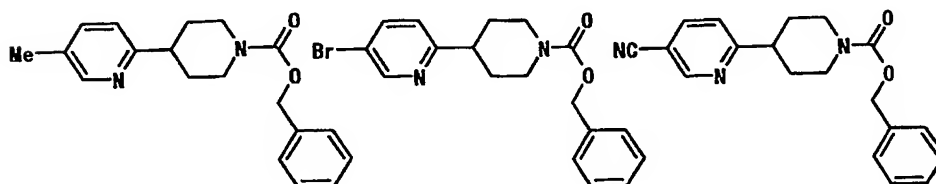


(II) -21

(II) -22

## 【0094】

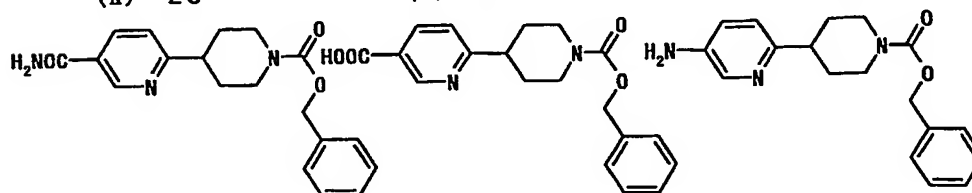
## 【化46】



(II) -23

(II) -24

(II) -25



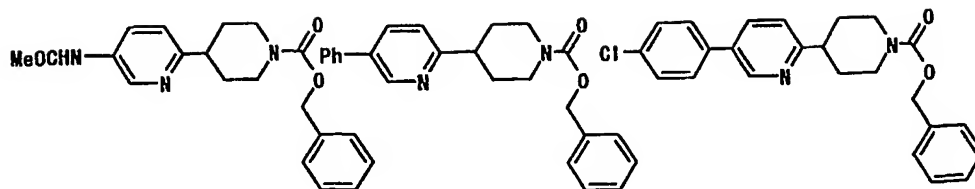
(II) -26

(II) -27

(II) -28

## 【0095】

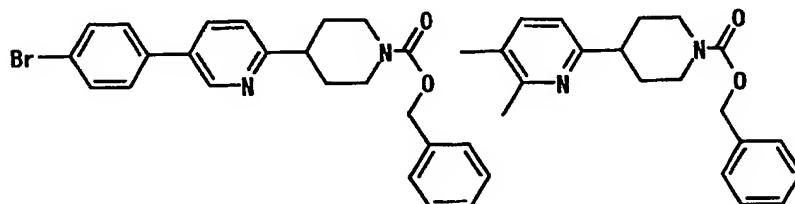
## 【化47】



(II)-29

(II)-30

(II)-31

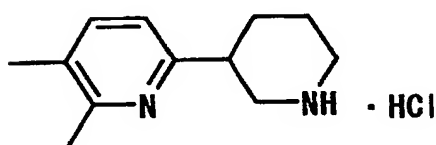


(II)-32

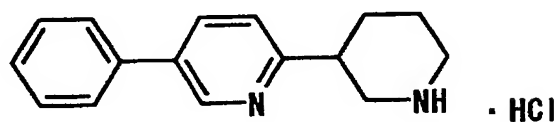
(II)-33

## 【0096】

## 【化48】



(II)-34



(II)-35

## 【0097】

## 【表1】

表1

実施例	化合物番号	融点(°C)	MS [EI M+]	実施例	化合物番号	融点(°C)	MS [EI M+]
5	(I)-1	78.0-80.0	174	25	(I)-21	138.0-140.0	405
6	(I)-2	73.0-74.0	239	26	(I)-22	68.0-70.0	278
7	(I)-3	75.0-77.0	185	27	(I)-23	60.0-63.0	308
8	(I)-4	163.0-165.0	203	28	(I)-24	98.0-99.1	372
9	(I)-5	94.0-96.9	204	29	(I)-25	95.0-97.0	319
10	(I)-6	90.0-92.3	175	30	(I)-26	168.0-170.0	337
11	(I)-7	140.0-142.0	217	31	(I)-27	>250	338
12	(I)-8	148.0-150.9	236	32	(I)-28	88.0-90.5	309
13	(I)-9	134.0-136.7	270	33	(I)-29	157.0-158.9	351
14	(I)-10	131.0-132.2	315	34	(I)-30	125.0-126.9	370
15	(I)-11	81.0-83.0	188	35	(I)-31	109.0-110.9	404
16	(I)-12	71.4-73.4	264	36	(I)-32	145.0-147.3	449
17	(I)-13	79.0-81.0	328	37	(I)-33	63.0-65.0	322
18	(I)-14	78.0-107.0	275	38	(I)-34	102.0-104.0	188
19	(I)-15	178.0-180.0	293	39	(I)-35	158-181	188
20	(I)-16	>250	294	40	(I)-36	232 decomp.	236
21	(I)-17	113.0-115.4	265	41	(II)-1	90.0-92.0	176
22	(I)-18	178.0-180.0	307	42	(II)-2	79.0-81.7	241
23	(I)-19	149.0-150.9	326	43	(II)-3	90.0-92.3	187
24	(I)-20	128.0-130.0	360	44	(II)-4	178.0-180.1	205

## 【0098】

【表 2】

表 2

実施例	化合物番号	融点(°C)	MS [EI M+]	実施例	化合物番号	融点(°C)	MS [EI M+]
45	(II)-5	92.0-94.1	206	61	(II)-21	163.0-165.1	407
46	(II)-6	<25	177	62	(II)-22	63.0-65.0	280
47	(II)-7	40.0-42.0	219	63	(II)-23	69.0-71.9	310
48	(II)-8	109.0-110.9	238	64	(II)-24	92.0-94.1	374
49	(II)-9	130.0-132.2	272	65	(II)-25	56.0-58.6	321
50	(II)-10	148.0-150.9	317	66	(II)-26	153.0-155.0	339
51	(II)-11	95.0-97.6	190	67	(II)-27	>250	340
52	(II)-12	74.0-76.3	266	68	(II)-28	79.0-81.7	311
53	(II)-13	94.0-96.7	331	69	(II)-29	115.0-117.2	353
54	(II)-14	103.0-105.6	277	70	(II)-30	106.0-108.3	372
55	(II)-15	173.0-175.0	295	71	(II)-31	115.0-117.2	406
56	(II)-16	>250	296	72	(II)-32	132.0-134.9	451
57	(II)-17	<25	267	73	(II)-33	65.0-67.5	324
58	(II)-18	148.0-149.1	309	74	(II)-34	181-194	190
59	(II)-19	123.0-125.1	328	75	(II)-35	228 decomp.	238
60	(II)-20	132.0-134.9	362				

## 【0099】

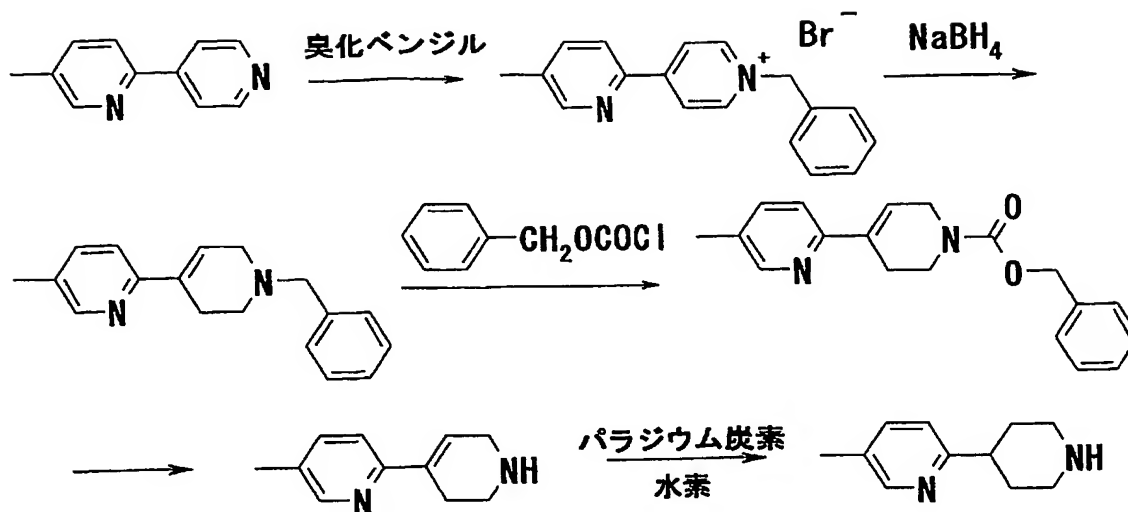
比較例 1 4-(5'-メチルピリジ-2'-イル)ピペリジンの合成

5-メチル-2, 4'-ビピリジン 10 g のイソプロピルアルコール 70 mL 溶液に臭化ベンジル 10.5 g を加え、50℃で5時間撹拌した。反応液を冷却し、析出した結晶を濾取し乾燥して、淡褐色結晶 18.4 g を得た。得られた結晶をエタノール 200 mL に溶解した後、溶液を 10℃まで冷却し、テトラヒドロホウ素ナトリウム 4.9 g を添加し、反応液を 3 時間還流した。その反応液を濃縮乾固し、シリカゲルカラム (ジェイ・ティー・ペイカー製 40 マイクロ) に通して酢酸エチルで溶出し、画分を濃縮して淡褐色結晶 11.3 g を得た。次に、得られた結晶をトルエン 300 mL に溶解し、ディーンスターク還流脱水装置を用いて反応溶液を 3 時間還流脱水した。反応液を室温まで冷却し、Z-クロリド (和光純薬製) を 7.7 g 添加し、反応液を 5 時間還流した。反応液を濃縮乾固し、シリカゲルカラム (ジェイ・ティー・ペイカー製 40 マイクロ) に通してトルエンで溶出し、画分を濃縮し、淡褐色結晶 6.6 g を得た。この結晶を塩酸 19 mL に溶解し、反応溶液を 3 時間還流した。反応液を室温まで冷却し、反応液が pH 13 になるまで水酸化ナトリウムを添加し、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、無機物を濾過し得られた有機層を濃縮し、析出した結晶を乾燥して、淡黄色油状物 2.6 g を得た。次にこの油状物をメタノール 70 mL に溶解し、10%パラジウム炭素 1.35 g とギ酸アンモニウム 2.96 g を添加し、オートクレーブ中で窒素圧 196 kPa で 2 回置換した後、80℃、水素圧 490 kPa で水素ガス 4200 mL の吸収が終わるまで 5 時間吹き込んだ。窒素置換後、触媒を濾過した液を 1.33 kPa で 10.0 g になるまで減圧濃縮し、水 50 mL と 25%水酸化ナトリウム水溶液 10 g を加え、酢酸エチル 200 mL で 3 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、無機物を濾過して得られた有機層を濃縮し、析出した結晶を乾燥して、淡黄色油状物の目的物 1.9 g を得た。

## 【0100】



## 【化 49】



## 【0101】

実施例 1 および比較例 1 の結果を表 3 に示す。なお、反応時間は全工程の反応時間の総和を記載した。

## 【0102】

## 【表 3】

表 3

	実施例 1	比較例 1
総収率 (%)	48	20
工程数	2	6
反応時間 (hr)	10	24

## 【0103】

表 3 の結果から明らかなように、公知の方法を組み合わせで行った場合、本発明に比較して工程数は 3 倍と多く、反応時間は 2.4 倍もかかっている。また、収率は実施例 1 が 48 %なのに対し、20 %と低い。このことから、本発明の製造方法が優れていることは明らかである。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】医薬品や農薬、電子写真感光体、染料等の中間体として有用なピリジン誘導体を提供すること。

【解決手段】

新規なピリジルテトラヒドロピリジン類および新規なピリジルピペリジン類、および、ビピリジン誘導体とハロゲン化ベンジル類またはベンジルオキシカルボニルハライド類とを反応し、その反応物をパラジウム触媒類、白金触媒類、ルテニウム触媒類、またはロジウム触媒類を用いて還元することによるピリジン誘導体の製造方法。



特願 2 0 0 3 - 2 9 4 2 8 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 7 5 6 0 7 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 1 丁目 1 - 1

氏 名

三協化学株式会社